



Archivos Venezolanos de Farmacología y
Terapéutica
ISSN: 0798-0264
revista.avft@gmail.com
Sociedad Venezolana de Farmacología Clínica y
Terapéutica
Venezuela

Rabdomiólisis: bases moleculares y presentaciones clínicas

Salazar, Juan; Mejías, José Carlos; Chávez-Castillo, Mervin; Chimbo Oyaque, Cristina Elizabeth; Chimbo Oyaque, Teresa Alexandra; Gonzales Zurita, Tamara Juliet; Bermejo, Angélica María; Espinoza Diaz, Cristóbal Ignacio; Morocho Zambrano, Alicia de los Ángeles; Rojas, Joselyn

Rabdomiólisis: bases moleculares y presentaciones clínicas

Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica, vol. 38, núm. 2, 2018

Sociedad Venezolana de Farmacología Clínica y Terapéutica, Venezuela

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=55960422013>

Rabdomiólisis: bases moleculares y presentaciones clínicas

Rhabdomyolysis: molecular bases and clinical presentation

Juan Salazar
Universidad del Zulia, Venezuela
juanjsv18@hotmail.com

Redalyc: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=55960422013>

José Carlos Mejías
Universidad del Zulia, Venezuela

Mervin Chávez-Castillo
Universidad del Zulia., Venezuela

Cristina Elizabeth Chimbo Oyaque
Hospital IESS Puyo., Ecuador

Teresa Alexandra Chimbo Oyaque
Hospital Básico El Corazón. Provincia de Cotopaxi., Ecuador

Tamara Juliet Gonzales Zurita
Centro de Salud de Shinkiatan Morona Santiago., Ecuador

Angélica María Bermejo
Hospital José Carrasco Arteaga. Provincia de Azuay., Ecuador

Cristóbal Ignacio Espinoza Diaz
Hospital General Provincial Latacunga., Ecuador

Alicia de los Ángeles Morocho Zambrano
Hospital General Provincial Latacunga., Ecuador

Joselyn Rojas
Universidad del Zulia, Venezuela

RESUMEN:

Se define rabdomiólisis como la muerte de las fibras musculares estriadas, un fenómeno que puede obedecer a múltiples causas de diversa índole, incluyendo agotamiento energético del miocito, lesión física del mismo, miotoxicidad directa por fármacos, toxinas, procesos infecciosos e inflamatorios, drogas ilícitas, trastornos hidroelectrolíticos y endocrinos. A pesar de la heterogeneidad de su etiología, los procesos moleculares subyacentes a la rabdomiólisis tienden a converger en la disregulación del metabolismo intracelular del calcio –el cual es esencial para la contracción muscular–, que conlleva a la activación de lipasas, proteasas, disfunción mitocondrial y estrés oxidativo, finalizando en la muerte del miocito. La rabdomiólisis se acompaña de un síndrome clínico ampliamente variable, caracterizado por desequilibrios electrolíticos, elevación de creatinquinasa sérica, y especialmente insuficiencia renal aguda debido al efecto nefrotóxico ejercido por la mioglobina liberada de los miocitos lesionados. Esta revisión describe los mecanismos fisiopatológicos observados durante la rabdomiólisis y su impacto en la función renal.

PALABRAS CLAVE: Rabdomiólisis, Muerte Celular, Fibra Muscular, Músculo Estriado, Mioglobina, Insuficiencia Renal Aguda.

ABSTRACT:

Rhabdomyolysis is defined as the death of striated muscle fibers, a phenomenon that may occur in response to various causes, including myocyte energy depletion, physical cell injury, direct myotoxicity by drugs, toxins and infectious and inflammatory processes; drugs of abuse, hydroelectrolytic and endocrine disorders. Despite the widely heterogeneous etiologies, the molecular mechanisms underlying rhabdomyolysis tend to converge in dysregulation of intracellular calcium metabolism –which is essential for muscle contraction–, leading to activation of lipases and proteases, mitochondrial dysfunction and oxidative stress, finalizing in myocyte death. Rhabdomyolysis is accompanied by a broadly variable clinical syndrome characterized by electrolytic disorders, elevated serum creatine kinase, and especially acute kidney injury due to the nephrotoxic effect exerted by myoglobin released from destroyed myocytes. This review describes the patho-physiologic pathways observed during rhabdomyolysis and its impact on renal function.

KEYWORDS: Rhabdomyolysis, Cell Death, Muscle Fiber, Striated Muscle, Myoglobin, Acute Kidney Injury.

INTRODUCCIÓN

La etimología del término “rabiomiólisis” deriva del griego rabdo- “estriado”, myo- “músculo”, y -lisis, “descomposición”, lo cual describe el proceso de muerte celular de las fibras musculares estriadas esqueléticas, el cual se considera altamente complejo y que obedece a múltiples causas y suele acompañarse de un síndrome clínico característico generado por la presencia de diversos componentes intracelulares lesivos en la circulación sanguínea¹. El síndrome ha sido observado desde tiempos bíblicos², en el Antiguo Testamento se hace referencia a una plaga que afectó a los Israelitas durante su éxodo desde Egipto posterior al consumo abundante de codornices (Libro Números 11:31-35), donde el consumo de estas aves conlleva a miólisis debido a la intoxicación con la hierba conium maculatum, consumida por las codornices durante su migración en primavera³.

Descripciones más detalladas se encuentran en la literatura médica del siglo pasado, reportadas por Bywaters et al.,⁴ durante la II Guerra Mundial, describiendo un grupo de cuatro pacientes que quedaron sepultados bajo escombros tras el bombardeo Nazi a Londres en 1940; estos pacientes seguían una evolución similar, en la cual habían permanecido enterrados durante varias horas, ejerciendo presión sobre una extremidad. Al principio solo exhibían inflamación, parestesia e hipoalgesia del área afectada y lesiones cutáneas tipo ronchas o urticaria; posteriormente se observó necrosis progresiva de grandes masas musculares comprometidas en el aplastamiento. Eventualmente estos pacientes fallecieron debido a falla renal aguda, causa comprobada durante la evaluación post-mortem, donde se evidenció lesión renal de tipo degenerativa en el túbulo contorneado proximal, mientras que en la porción más distal de la nefrona se apreciaba un pigmento marrón -mioglobina- en preparaciones sin colorear similar a la de los corpúsculos sanguíneos.

La rabiomiólisis (RM) ocurre aproximadamente en un 85% de los pacientes con lesiones traumáticas⁵, aunque existen otras causas menos comunes como lo son las deficiencias enzimáticas, anomalías electrolíticas, enfermedades infecciosas, medicamentos, toxinas y endocrinopatías⁶. En cualquiera de los casos, la ruptura de la membrana de las células musculares y la eventual elevación plasmática de los componentes intramiocíticos, conlleva a una presentación clínica que puede variar desde una forma asintomática con elevación de la creatinina (CK) hasta cuadros más severos con alteraciones electrolíticas, hipovolemia, acidosis metabólica, trastornos de la coagulación y falla renal aguda asociada a depósito de mioglobina⁷.

Esta revisión pretende resumir los aspectos estructurales y fisiológicos básicos del miocito estriado esquelético, y describir los mecanismos moleculares implicados en el fenómeno celular de la RM.

EL CALCIO COMO REGULADOR CLAVE DE LA FISIOLOGÍA DE LA FIBRA MUSCULAR

El músculo esquelético representa aproximadamente el 40% de la masa corporal total y desempeña gran variedad de funciones, entre las cuales destacan su rol indispensable en el metabolismo –constituyendo aproximadamente 30% del gasto metabólico basal en adultos⁸– y su papel como generador de energía motriz

en el sistema osteomuscular, permitiendo la locomoción⁹. En este aspecto, el calcio iónico (Ca^{2+}) juega un rol clave, no sólo como acoplador del proceso fisiológico de la excitación-contracción muscular, sino como mediador fisiopatológico en la muerte de la fibra muscular¹⁰.

Cada fibra muscular (o miocito) contiene en su citoplasma (o sarcoplasma) miofibrillas, conjuntos de proteínas altamente organizadas en filamentos gruesos y delgados, constituidos por miosina y actina, respectivamente¹¹. El deslizamiento de los filamentos de actina sobre los de miosina origina el acortamiento de la fibra observado durante la contracción¹¹. Este deslizamiento es dirigido por el “golpe de poder” que sucede a través de la capacidad ATPasa de las cabezas de la miosina tras su unión a la actina¹². Sin embargo, en estado de reposo los sitios de unión a miosina están cubiertos por el complejo tropomiosina-troponina^{12,13}. En este escenario, el Ca^{2+} es esencial ya que su unión a la subunidad C de la troponina es la que origina modificaciones en su estructura que permiten la revelación de los sitios de unión a miosina en la superficie de la actina¹³.

Como eslabón clave en la contracción muscular, el Ca^{2+} está sujeto a varios sistemas de estricta regulación. En condiciones de reposo, el sarcoplasma posee una concentración de Ca^{2+} insuficiente para propiciar la contracción, la cual se eleva exponencialmente ante el desencadenamiento de la contracción¹⁴. Simultáneamente, la bomba antiportadora $2\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$ ATPasa mantiene este estado exportando un ion Ca^{2+} al espacio extracelular (EEC) a cambio de dos iones Na^{+} que ingresan al espacio intracelular (EIC)¹⁵. En contraste, para la contracción se requiere el flujo masivo de Ca^{2+} hacia el sarcoplasma, proveniente del sistema sarcotubular (SS) – constituido por el retículo sarcoplásmico (RS) y los túbulos T (TT)– que es posible gracias a su disposición espacial y funcional¹⁶. Los TT inician como una continuación de la membrana celular del miocito o sarcolemma, extendiéndose de manera transversal al eje de las fibras musculares que envuelven, asemejando una red perforada por estas células. Asimismo, cada TT es adyacente a los túbulos longitudinales que conforman al RS que también rodean a los miocitos, formando una cortina irregular¹⁷. Paralelamente a ambos lados de los TT, los túbulos longitudinales del RS convergen y conforman estructuras igualmente transversas, denominadas cisternas terminales, que poseen grandes depósitos de Ca^{2+} asociado a calsequestrina, una proteína de unión con baja afinidad, permitiendo su rápida disociación y transporte¹⁸.

Estos depósitos de Ca^{2+} son liberados al sarcoplasma ante la presencia de un potencial de acción, representando el fundamento del fenómeno de acoplamiento excitación-contracción¹⁰. En este sentido, el potencial de acción que aparece en el sarcoplasma posterior a estimulación por una motoneurona – causado por el influjo de Na^{+} – puede propagarse rápidamente a través de los TT gracias a su situación como extensiones del sarcolemma. De esta manera, los TT pueden distribuir el potencial de acción no sólo a todos los miocitos envueltos por el SS, sino también a través del RS hasta las cisternas terminales, donde generan la liberación del calcio hacia el sarcoplasma¹⁶. Este flujo sucede mediante el receptor de dihidropiridina, un canal de Ca^{2+} voltaje-dependiente muscular y fundamentalmente dictan las propiedades motrices de los mismos²⁴. Alteraciones estructurales o funcionales en alguno de los componentes celulares y energéticos que aseguran la apropiada circulación de Ca^{2+} en el complejo miocito-SS pueden predisponer o precipitar el inicio de la RM²⁵.

En este escenario la mioglobina juega un papel fundamental, como almacenadora y donadora esencial de oxígeno²³. Esta es una hemoproteína citoplasmática de alto peso molecular²⁶ que permite el paso de este ión ante la despolarización del 17.200 daltons constituida por una cadena polipeptídica SS¹⁹. El receptor de rianodina, un canal de Ca^{2+} no voltaje-dependiente, parece depender de un ligando, que podría ser el mismo calcio iónico en el sarcoplasma²⁰; ver (Figura 1).

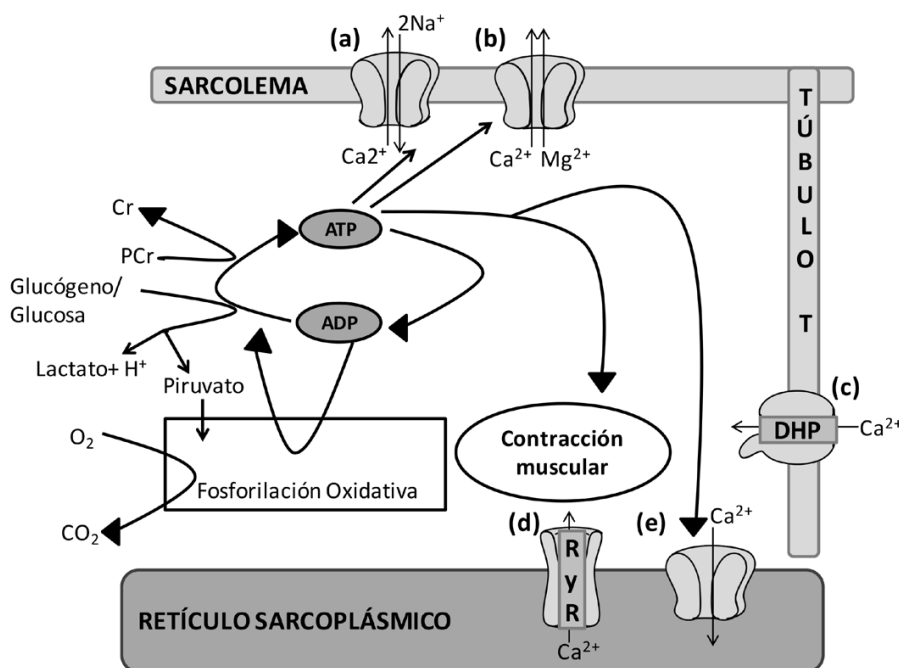


Figura 1. Representación esquemática del transporte del calcio dentro del músculo y relación entre la contracción muscular, el transporte de iones y requerimientos energéticos.

Las concentraciones basales de calcio son mantenidas por la $2\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ ATPasa. Durante la contracción hay flujo masivo de este ion a través de los receptores de dihidropiridina y de rianodina. La contracción finaliza con el retorno de los niveles de Ca^{2+} a niveles basales, por la $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ ATPasa y la Ca^{2+} ATPasa. El ATP es la molécula esencial durante la contracción, sus demandas son cubiertas por los sistemas donadores de fosfato.

(a) $2\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ ATPasa, (b) $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ ATPasa (c) Receptor de dihidropiridina, (d) Receptor de rianodina, (e) Ca^{2+} ATPasa Cr: creatina, PCr: fosfocreatina.

única de 154 aminoácidos, organizada en 8 α -hélices que encierran al grupo prostético hemo, que se localiza entre dos residuos de histidina, His64 y His93. Es este residuo hemo el que capta el oxígeno, en complejos anillo de porfirina: iones de hierro²⁷. La mioglobina es expresada sólo encardiomiocitos y fibras musculares esqueléticas oxidativas²⁸. La mioglobina, recibe su nombre por las similitudes estructurales y funcionales con la hemoglobina, e incluso parecen descender de un gen ancestral común²⁹. Ambas captan oxígeno de manera reversible y facilitan su transporte hacia la mitocondria ante un incremento en la demanda metabólica o ante estados hipóxicos; no obstante, la mioglobina se une al oxígeno mucho más ávidamente, y la cinética de su disociación es escasamente modificable por factores ambientales, a diferencia de la curva de disociación oxígeno-hemoglobina³⁰

ETIOLOGÍA DE LA RABDOMIÓLISIS: MÚLTIPLES RUTAS A UN MISMO DESTINO

La interrupción del tráfico de Ca^{2+} es el punto de convergencia de la mayoría de las causas de RM, desencadenando la activación de cascadas enzimáticas pro-muerte celular³¹. Estas etiologías pueden clasificarse artificialmente en RM por trauma físico y RM por agotamiento energético, según los rasgos fisiopatológicos que predominan en cada situación (Tabla 1). Adicionalmente, una extensa tercera categoría engloba un grupo muy heterogéneo de causas que, si bien suelen depender de la depleción energética

en proporciones variables, tienden a ser multifactoriales e incluir mecanismos miotóxicos directos e independientes.

La contracción muscular finaliza con la normalización de los niveles de calcio en el sarcoplasma, al ser transportados de regreso al RS. Esta movilización sucede a través de una bomba de tipo simporte de $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ ATPasa en la membrana plasmática, así como en el retículo sarcoplásmico donde se expresa una Ca^{2+} ATPasa²¹. Adicionalmente, las mitocondrias en los miocitos pueden contribuir a la regulación del Ca^{2+} en el EIC, pues también expresan tanto la bomba anti-transportadora $2\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$ ATPasa como la bomba simportadora $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ ATPasa¹⁵. Debido a la ATP-dependencia de estos sistemas reguladores en el sarcolema y la mitocondria, el ATP es una molécula esencial en la fisiología muscular de manera paralela al Ca^{2+} , en el inicio, ejecución, finalización de la contracción muscular y estabilización del potencial en reposo. Los requerimientos de ATP son cubiertos por sistemas donadores de fosfato – creatinquinasa-fosfocreatina²²– y oxígeno –mioglobina²³– al igual que potentes maquinarias enzimáticas para la degradación de ácidos grasos y glucosa, que se expresan en proporciones diferentes en cada grupo

1. Rabdomiólisis por Trauma Físico

Estas causas implican la pérdida de la continuidad del sarcolema debido a la acción de un agente físico externo³². Aunque los primeros casos de RM se describieron a partir de causas traumáticas, actualmente es más frecuente en forma subclínica caracterizada por presentar ligeras elevaciones de CK, usualmente tras accidentes de tránsito^{33,34}. La RM traumática es de particular importancia durante catástrofes naturales, colapsos de edificaciones y escenarios bélicos, donde el Síndrome de Aplastamiento es mucho más común³⁵. Si bien la pérdida de la integridad estructural del sarcolema por sí sola provoca la muerte celular y libera el contenido de los miocitos al torrente sanguíneo, el proceso puede ser acelerado y amplificado por el Ca^{2+} . En efecto, la concentración de Ca^{2+} en el EIC es 10.000 veces menor que la del EEC, por lo cual la pérdida de la continuidad del sarcolema acarrea un influjo masivo de Ca^{2+} al EIC según su gradiente electroquímico, activando los mecanismos de muerte celular dependientes de Ca^{2+} ³⁶.

2. Rabdomiólisis por Agotamiento Energético

Este grupo engloba situaciones en las cuales la demanda energética del miocito no puede ser cubierta, lo cual desencadena la activación de diversos mecanismos de muerte celular⁶; siendo las más frecuentes aquellas por esfuerzo físico excesivo³⁷. La deficiencia en el aporte de ATP resulta en la disfunción de los transportadores iónicos de membrana, tales como la disfunción de la bomba antiportadora $\text{Na}^{+}/\text{K}^{+}$ ATPasa –que en condiciones normales exporta Na^{+} al EEC e importa K^{+} al EIC– tras el déficit energético genera un aumento de Na^{+} en el sarcoplasma que, además de causar edema celular, amplifica la actividad de la bomba antiportadora $2\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$ ATPasa, elevando la concentración sarcoplásmica de Ca^{2+} y activando subsecuentemente las cascadas pro-muerte celular³⁸. Adicionalmente, la bomba simportadora de $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ ATPasa, que en este escenario es incapaz de exportar estos iones de regreso al SS³⁶, representa un mecanismo patogénico de “relevo” tras el fracaso temprano de la $\text{Na}^{+}/\text{K}^{+}$ ATPasa y $2\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$ ATPasa.

Notablemente, la RM por esfuerzo físico se caracteriza por ser multifactorial en su patogénesis. Entre las condiciones que participan en este contexto (adicionales a la depleción de ATP) se encuentra la ausencia de acondicionamiento físico, siendo este caso de RM más frecuente en individuos sin antecedentes de actividad física habitual, aunque puede suceder incluso en atletas³⁹. La realización de actividad física en ambientes muy cálidos o húmedos potencia la pérdida de líquidos y electrolitos, fundamentalmente K^{+} , a través de la sudoración. Debido a que el K^{+} parece ser un importante mediador de la vasodilatación en las arterias irrigadoras de los grandes grupos musculares⁴⁰, la disminución en su concentración puede atenuar este efecto y agravarse ante la hipovolemia derivada de la sudoración, resultando en un decremento severo del aporte sanguíneo al músculo⁴¹.

También parece participar un componente inmunológico, como lo es la elevación de IL-6⁴². Este fenómeno se ha asociado a una mayor activación de linfocitos Th17, con incremento en la secreción de IL-17 e IL-23, ligadas a una mayor concentración sérica de mioglobina, mieloperoxidasa y sRANKL, lo cual sugiere que estos mediadores pudieran promover daño muscular a través de neutrófilos activados tras un ejercicio intenso⁴³. Además, la RM por esfuerzo físico parece precipitarse con más frecuencia posterior a la administración de suplementos dietarios ricos en creatina, cafeína, efedra y sus derivados, entre otros⁴⁴, aunque su vínculo etiopatogénico con la RM no se ha precisado⁴⁵. Finalmente, en individuos con anemia o rasgo falciforme, la hipoxemia relativa propia del esfuerzo físico puede precipitar vasooclusión regional, restringiendo la irrigación a grupos musculares⁴⁶.

Otras causas importantes de RM por agotamiento energético se relacionan con la disregulación de la temperatura corporal, como la Hipertermia Maligna, el Síndrome Neuroléptico Maligno, y el Síndrome Serotoninérgico, que como rasgo común comparten hipertonia muscular y aceleración del metabolismo oxidativo que puede llevar a RM si estas demandas no pueden ser alcanzadas⁴⁷. Si bien una predisposición genética parece explicar la patogenia de RM en la Hipertermia Maligna –con al menos 6 loci de interés, siendo el más prominente el gen RYR1, codificador del receptor de rianodina⁴⁸– el vínculo fisiopatológico entre los otros dos trastornos y la RM aún no ha sido esclarecido⁴⁹. Por otro lado, la hipotermia también se ha relacionado con RM, probablemente debido a vasoconstricción intensa o hipoxia general⁵⁰.

Por su parte, otras causas relacionadas al agotamiento energético involucran interferencias directas sobre vías metabólicas del miocito, resultando en menor síntesis de ATP, como se ha observado en miopatías metabólicas congénitas –entre las cuales la deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa es la más frecuente⁵¹– y tras la exposición a agentes disruptores de la cadena respiratoria o desacoplantes de la fosforilación oxidativa⁵². Por último, cualquier situación que implique hiperactividad neuromuscular, como estatus epiléptico⁵³, estatus asmático⁵⁴ y agitación neuropsíquica⁵⁵, pueden asociarse a RM en su curso.

3. Otras causas de Rbdomiólisis

Drogas de Abuso

Este grupo de drogas representa una de las principales causas de RM, y se caracterizan por propiciar distintas condiciones que en conjunto finalizan en el desencadenamiento de RM⁵⁶. El etanol inhibe el tráfico de Ca²⁺ hacia el RS, provoca disfunción de las bombas ATPasa y altera el metabolismo de carbohidratos en miocitos⁵⁷. Adicionalmente, los sujetos alcohólicos suelen poseer algún grado de malnutrición, resultando en menores reservas de glucógeno y ATP que empeora el pronóstico⁵⁸; así mismo se ha reportado que en sujetos con delirium tremens –que cursan con temblor e hipertonicidad prolongada puede conllevar a RM⁵⁹. Por su parte la cocaína y adulterantes utilizados en su preparación⁶⁰ parecen capaces de iniciar un mecanismo miotóxico directo⁶¹ y favorecer isquemia en masas musculares a través de su efecto vaso constrictor⁶². Más allá de esto, la cocaína parece disminuir la expresión de receptores de dopamina, predisponiendo a la aparición de distonía e hipertermia⁶³, este mecanismo es compartido con las anfetaminas, las cuales además se asocian a señalización dopaminérgica y noradrenérgica incrementada⁵⁷, e hiperactividad neuropsíquica, largos períodos de vigilia y disminución del apetito⁵⁷, factores que en conjunto restringen el aporte energético y elevan los requerimientos en el tejido muscular^{64,65}. Por último, las fenilciclidinas parecen favorecer la RM sólo a través de su acción como simpatomiméticos, causando mayor gasto de ATP y a menudo asociándose a mayor práctica de actividad física⁶⁶.

Miotoxinas Directas

Algunas drogas pueden ejercer efectos deletéreos directos sobre el miocito, este es el caso de las estatinas y fibratos, que ocupan el segundo lugar en frecuencia como causas de RM⁵⁶. Las estatinas inducen la expresión de calmodulina y enzimas proteolíticas, al igual que incrementan la actividad de la vía ubiquitina-proteasoma en los miocitos⁶⁷. Por otro lado, el mecanismo lesivo de los fibratos es menos claro, aunque parecen generar daño nuclear condicionando sobreexpresión de PPAR- α ⁶⁸. Ambas drogas poseen un efecto aditivo sobre el riesgo de RM, y en general su uso concomitante no se recomienda⁶⁹. De manera similar, se

han reportado casos de RM asociada a antiretrovirales, en particular tenofovir⁷⁰ y en asociación a estatinas⁷¹, cuyos mecanismos subyacentes se desconocen. Otro fármaco miotóxico es la colchicina, cuyo uso crónico se asocia a alteraciones del funcionamiento microtubular y del tráfico de organelos en miocitos y motoneuronas, al igual que la miopatía vacuolar no necrótica⁷². Se ha observado un potencial efecto micotóxico asociado a RM en los basidiomicetos del género *Russula*, aunque sus rasgos toxicológicos no han sido dilucidados⁷³. El veneno de ciertas especies de ofidios –específicamente, *Bothrops* y *Crotalus*⁷⁴– incluye fosfolipasa A2 y otras miotoxinas en su composición, que se añaden al efecto traumático de la mordedura⁷⁵. También se ha observado RM tras pica- duras de abejas y avispas y se asume un efecto miotóxico directo, si bien los mecanismos no han sido precisados⁷⁶.

Finalmente, se han descrito otras causas de RM pero los mecanismos fisiopatológicos involucrados son incomprendidos. Entre estas se incluyen varios desórdenes electrolíticos, principalmente hipokalemia⁷⁷ e hipofosfatemia⁷⁸, que son especialmente peligrosos en el escenario clínico debido a la liberación local de K⁺ y fósforo proveniente de los miocitos que enmascara el déficit global. Otras alteraciones de esta índole incluyen hipocalcemia, hiponatremia e hipernatremia⁶. Trastornos endocrinos también se han asociado, como los estados diabéticos cetoacidóticos e hiperosmolares, que parecen agravarse o depender de la hipofosfatemia y otros desórdenes electrolíticos⁷⁹, entre otras endocrinopatías. También se ha observado en pacientes con trastornos inflamatorios del tejido muscular⁸⁰; al igual que infecciones virales, –influenza, parainfluenza, coxsackievirus, dengue, herpes simplex, VIH, entre muchos otros⁸¹– bacterianas –más frecuentemente tras infecciones del tracto respiratorio por organismos Gram-negativos⁸², o en pacientes con sepsis⁸³– e incluso parasitarias como *Plasmodium*⁸⁴ *Leishmania* y *Toxoplasma*, al igual que hongos, principalmente *Candida*³⁸.

Muerte miocítica

Como señalamos previamente existe una amplia gama de causas responsables de iniciar la RM, sin embargo el mecanismo patogenético coincide con la mayoría, el cual se caracteriza por un incremento en la concentración de calcio iónico citoplasmático⁸⁵, y una vez que el calcio supera un límite crítico, se activa la cascada que conlleva a la destrucción del miocito, ver Figura 2.

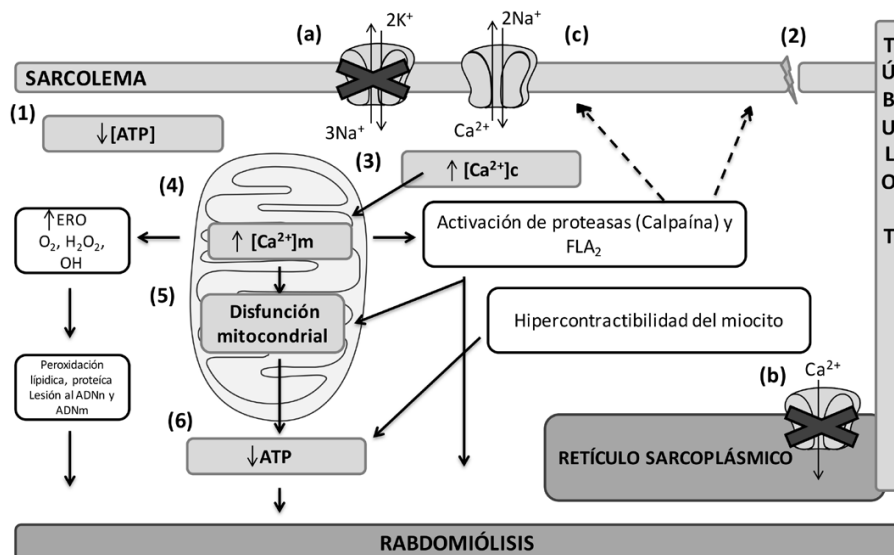


Figura 2. Eventos fisiopatológicos de la rabdomiólisis.

El agotamiento de la producción de ATP (1) y ruptura del sarcolema (2) aumenta la concentración de calcio citoplasmático y mitocondrial (3,4). El aumento de la concentración de este ion da inicio a una cascada de eventos intracelulares e intramitocondriales corriente abajo que finalizan con rabdomiólisis, y posterior liberación de sustancias intramiocíticas en el líquido extracelular (5,6).

(a) ATPasa $3\text{Na}^+ / 2\text{K}^+$, (b) Ca^{2+} ATPasa (c) $2\text{Na}^+ / \text{Ca}^{2+}$ ATPasa [Ca^{2+}]: Ca^{2+} citoplasmático, [Ca^{2+}]m: Ca^{2+} mitocondrial, ERO: especies reactivas de oxígeno, FLA2 : Fosfolipasa A2, ADNn: ADN nuclear, ADNm: ADN mitocondrial. La línea discontinua representa la retroalimentación positiva.

1. Activación de lipasas y proteasas

En primera instancia el aumento en la concentración de Ca^{2+} conlleva a la activación de un grupo de enzimas Ca^{2+} dependientes, una esterasa, la fosfolipasa A2 (FLA2), y un grupo de proteasas nucleares, entre estas la calpaína1, las cuales degradan los fosfolípidos de las membranas celulares (plasmáticas y mitocondriales) y varios organelos intracelulares^{86,87}. Posterior a la disolución enzimática de los fosfolípidos de membrana, los lisofosfolípidos y ácidos grasos conllevan a daño tóxico directo del sarcolema y otras membranas intracelulares o producen alteración en el funcionamiento adecuado de las proteínas transportadoras, conllevando al flujo de Ca^{2+} hacia el citoplasma^{88,89}. Además la activación de la calpaína genera la destrucción y pérdida de la desmina y la titina⁹⁰, la desmina es el principal filamento intermedio en el músculo esquelético, formando uniones entre las líneas Z, miofibrillas y la membrana plasmática, por su lado la titinaregula la integridad estructural de la sarcómera durante los ciclos de contracción y relajación muscular⁹¹.

2. Contracción miocítica persistente

Debido a la elevada concentración de Ca^{2+} , el miocito se mantiene en un estado de contracción continuo, lo cual resulta en una mayor reducción del ATP y por ende un agotamiento de las reservas energéticas³³.

3. Elevación en el calcio mitocondrial-disfunción mitocondrial

El exceso de Ca^{2+} citoplasmático genera el paso del ion hacia la mitocondria por gradiente de concentración, este organelo sirve de almacén ante elevación de sus niveles, permitiendo a la célula enfrentarse a la noxa que ocasiono el incremento⁹². Si la sobrecarga de Ca^{2+} persiste, se afectan la integridad estructural y funcional de la mitocondria lo cual conlleva a disrupción de la fosforilación oxidativa, y por ende alteración en la producción de ATP. La disminución en la producción de ATP perpetúa la disfunción de los transportadores de Ca^{2+} en el sarcolema y organelos intracelulares, iniciando así un círculo vicioso con mayor ingreso de Ca^{2+} y disminución en la producción de ATP⁹³.

4. Producción de radicales libres-estrés oxidativo

Los altos niveles de Ca^{2+} a nivel mitocondrial conlleva a la producción de especies reactivas de oxígeno (ERO) como súper oxido (O_2^-), peróxido de hidrogeno (H_2O_2), hidroxilo (OH^\bullet), exceden la capacidad de unión a proteínas transportadoras y pueden precipitar en el filtrado glomerular¹⁰⁴.

La mioglobina es una proteína filtrada libremente por el glomérulo, que entra en la célula tubular epitelial a través de un mecanismo de endocitosis, donde es metabolizada, apareciendo en orina solo cuando se supera el umbral de 1.5 mg/dL, y es macroscópicamente evidente como una orina de color rojiza-marrón cuando los niveles séricos superan los 100 mg/dL¹⁰¹. Los mecanismos implicados, en el deterioro de la filtración glomerular, dependiente de la mioglobina aún no están completamente esclarecidos, se ha propuesto un fenómeno de vasoconstricción renal, lesión tubular directa e

entre otras⁹⁴. Las ROS posee la capacidad de oxidar varias biomoléculas incluyendo proteínas, lípidos y ácidos nucleicos, favoreciendo una mayor disfunción estructuro-funcional de la célula, debido a la destrucción de los componentes básicos de las membranas y organelos intracelulares, afectando la integridad del sarcolema y membranas intracelulares, así como el funcionamiento de mitocondria y RS^{95,96}. De igual forma este aumento en las ROS, conlleva a mutaciones en el ADN nuclear que produce alteraciones en la disposición organizacional de la célula, y además mutaciones en el ADN mitocondrial que contiene la secuencia codificante de proteínas de la cadena respiratoria, lo cual produce degeneración isquémica y la obstrucción tubular¹⁰⁵.

Así mismo, esta molécula se concentra a lo largo de los túbulos renales, un proceso que es favorecido por el agotamiento del volumen -debido a reabsorción agua- y a vaso constricción renal, precipitando al interactuar con la proteína de Tamm-Horsfall o uromodulina, la cual es la glicoproteína más abundante de la vía urinaria,

expresada únicamente a nivel de la rama ascendente gruesa del asa de Henle^{100,106}. Además de esto, los altos índices de formación y excreción urinaria de ácido úrico contribuyen a la obstrucción tubular del sistema de transporte de electrones, resultando en menor producción de ATP⁹⁷.

5. Muerte de la célula muscular

Por último, el camino que llevará a la muerte del miocito dependerá en parte de la concentración de Ca^{2+} , de manera que niveles esperados de este ion podría desencadenar apoptosis, mediante la activación de factores pro-apoptóticos como citocromo C o factor inductor de apoptosis (AIF) que participan como cofactores de caspasa potenciando la cascada proteolítica apoptótica³¹. No obstante, este es un proceso que implica altas demandas energéticas para la célula por lo cual solo tomara lugar, si los niveles de ATP son suficientes⁹⁸. Por otra parte, un ingreso excesivo de este ion a la célula ocasionaría una rápida lisis de la misma mediante inflamación del citoplasma y sus organelos, haciendo que la célula muera y libere su contenido en el espacio extracelular¹. Este contenido origina daño a los capilares adyacentes, incluyendo edema local, aumento de la presión intracompartamental y eventualmente isquemia regional, la cual favorece aún más la disminución de los niveles energéticos, destruyendo una mayor cantidad de capilares⁹⁹. Los leucocitos circulantes se adhieren a los capilares destruidos, se activan y migran a las células musculares en deceso, donde liberan enzimas proteolíticas y ROS, agravando aún más la disfunción celular⁹⁹.

RABDOMIÓLISIS E INSUFICIENCIA RENAL AGUDA

La insuficiencia renal aguda asociada con mioglobinuria es la complicación más grave de la RM tanto traumática como no traumática, sin embargo su incidencia es difícil de establecer debido a las distintas definiciones y formas clínicas de presentación¹⁰⁰, diversos reportes plantean una incidencia entre 13 y 54%^{56,101-103}. En condiciones fisiológicas, la concentración de mioglobina es bastante baja (0-0,003) mg/dL, si existe una lesión que afecte más de 100 gramos de músculo esquelético, los niveles de mioglobina que se liberan y circulan, canismos se encuentran particularmente favorecidos por la acidificación de la orina. La citotoxicidad celular ocurre principalmente en los túbulos proximales y la obstrucción a nivel de los túbulos distales.

La nefrotoxicidad dependiente de mioglobina depende a su vez de un medio ácido urinario, ya que un pH ácido favorece la actividad pseudoperoxidasa, pro-oxidante y la formación de enlaces cruzados en la molécula de mioglobina¹⁰⁷. De igual forma esta proteína contiene hierro, en la forma de óxido ferroso (Fe^{2+}), el cual es necesario para ligar el oxígeno molecular, sin embargo este último puede promover la oxidación del Fe^{2+} a óxido férrico (Fe^{3+}), generando radical hidroxilo, si bien este potencial oxidativo es contrarrestado por moléculas anti-oxidantes, al existir una liberación excesiva de mioglobina se producen ERO y radicales libres capaces de lesionar la célula¹⁰⁸, igualmente como resultado de la degradación intratubular de la mioglobina, se libera hierro libre, el cual cataliza la producción de radicales libres y estimula el daño isquémico. Otro aspecto a considerar es que aun cuando existe ausencia de la liberación de hierro libre, el centro hemo de la mioglobina tiene la capacidad por si solo de iniciar peroxidación lipídica y lesión renal¹⁰⁹.

RABDOMIÓLISIS EN ENFERMEDADES CRÓNICAS

La RM es una complicación poco común que puede ser observada en trastornos crónicos como la Diabetes Mellitus (DM), no obstante la aparición de esta se encuentra subestimada, debido al carácter subclínico con el que se presenta¹¹⁰. Singhal et al.,¹¹¹ encontró que más de un 50% (16 de 31) de sus pacientes admitidos con estado hiperosmolar desarrollaron RM, por otro lado Lee et al.⁷⁹ encontró la presencia de RM en aproximadamente un 20% (31 de 149) de pacientes con coma hiperosmolar hiperglicémico no cetónico. El

mecanismo a través del que el estado hiperosmolar induce RM, parece involucrar la combinación de distintos factores: por un lado las concentraciones séricas de sodio, la osmolalidad y la hiperglucemia son los factores que precipitan la aparición de RM, aunado a esto, la hipokalemia e hipofosfatemia parecen también favorecer la aparición de RM, estos dos últimos pueden encontrarse enmascarados debido a la liberación de K⁺ y fosfato por el músculo lesionado^{110,112}.

Igualmente el uso de ciertas drogas en el tratamiento de las alteraciones metabólicas observadas en pacientes con DM parecen estar involucradas en el desarrollo de RM¹¹³, la amiodarona inhibe CYP3A4 (isoenzima citocromo P450 que está involucrada en el mecanismo de diversas drogas), además una gran variedad de estatinas como lovastatina, simvastatina o artovastatina, que son metabolizadas primariamente por esta enzima, y cuyo uso monoterápico parece aumentar hasta cuatro veces el riesgo de RM¹¹⁴⁻¹¹⁷.

Por otra parte el Síndrome de Cushing, que resulta de una exposición crónica y patológica a los glucocorticoides puede conllevar a RM¹¹⁸. La hipertensión se encuentra presente en casi un 80% de los pacientes, aun cuando los mecanismos fisiopatológicos involucrados en este son desconocidos, distintos mecanismos se han propuesto, entre estos la presencia de un estado funcional de exceso mineralocorticoides secundario a la saturación por sustrato de la enzima 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa (11β-HEH), cuya presentación incluye hipokalemia la cual puede propiciar un escenario adecuado para la RM¹¹⁹.

CONCLUSIONES

La rhabdomiólisis se trata de un trastorno en el cual existe destrucción de la célula muscular, si bien su etiología es multifactorial, todas estas comparten mecanismos fisiopatológicos que involucran el aumento en la concentración de Ca²⁺ que resultan en una serie de alteraciones morfofuncionales de la célula miocítica, conllevando a su muerte y liberación de su contenido lo cual resulta altamente tóxico en la circulación plasmática, afectando especialmente la función renal del individuo que la padece.

Es importante pensar en este fenómeno en aquellos individuos que realizan actividades físicas vigorosas en exceso que pueden conllevar a la lesión del músculo esquelético, igualmente, debe considerarse como parte de los fenómenos agravantes en infecciones y enfermedades crónicas, uso de drogas e individuos polimedicados como los pacientes VIH.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los Autores no tienen conflictos de interés que declarar

REFERENCIAS

1. Giannoglou GD, Chatzizisis YS, Misirli G. The syndrome of rhabdomyolysis: Pathophysiology and diagnosis. *Eur J Intern Med.* 2007 Mar;18(2):90-100.
2. Rutecki GW, Ognibene AJ, Geib JD. Rhabdomyolysis in antiquity. From ancient descriptions to scientific explication. *Pharos Alpha Omega Alpha Honor Med Soc.* 1998 Spring;61(2):18-22.
3. Rizzi D, Basile C, Di Maggio A, Sebastio A, Introna F Jr, Rizzi R, et al. Clinical spectrum of accidental hemlock poisoning: neurotoxic manifestations, rhabdomyolysis and acute tubular necrosis. *Nephrol Dial Transplant.* 1991;6(12):939-43.
4. Bywaters EG, Beall D. Crush injuries with impairment of renal function. 1941. *J Am Soc Nephrol.* 1998 Feb;9(2):322-32.
5. Mohaupt MG. Rhabdomyolysis. *Ther Umsch.* 2003 Jul;60(7):391-7. Le L. Rhabdomyolysis. Pathophysiology, recognition, and management. *Critical Care Nurse* 2003; 23: 14-32.

6. Egan B, Zierath JR. Exercise metabolism and the molecular regulation of skeletal muscle adaptation. *Cell Metab.* 2013 Feb 5;17(2):162-
7. Pandy MG, Andriacchi TP. Muscle and joint function in human locomotion. *Annu Rev Biomed Eng.* 2010 Aug 15;12:401-33.
8. Wingertzahn MA, Ochs RS. Control of calcium in skeletal muscle excitation-contraction coupling: implications for malignant hyperthermia. *Mol Genet Metab.* 1998 Oct;65(2):113-20.
9. Cooke R. The sliding filament model: 1972-2004. *J Gen Physiol.* 2004 Jun;123(6):643-56.
10. Hynes TR, Block SM, White BT, Spudich JA. Movement of myosin fragments in vitro: domains involved in force production. *Cell.* 1987 Mar 27;48(6):953-63.
11. Lehman W, Craig R, Vibertt P. Ca²⁺-induced tropomyosin movement in *Limulus* thin filaments revealed by three-dimensional reconstruction. *Nature.* 1994. 368, 65–67.
12. Mazzarello P, Calligaro A, Vannini V, Muscatello U. The sarcoplasmic reticulum: its discovery and rediscovery. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2003 Jan;4(1):69-74.
13. Guerini D, Coletto L, Carafoli E. Exporting calcium from cells. *Cell Calcium.* 2005 Sep-Oct;38(3-4):281-9.
14. Mazzarello P, Calligaro A, Vannini V, Muscatello U. The sarcoplasmic reticulum: its discovery and rediscovery. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2003 Jan;4(1):69-74.
15. Flucher BE. Structural analysis of muscle development: transverse tubules, sarcoplasmic reticulum, and the triad. *Dev Biol.* 1992 Dec;154(2):245-60.
16. Franzini-Armstrong C, Kenney LJ, Varriano-Marston E. The structure of calsequestrin in triads of vertebrate skeletal muscle: a deep-etch study. *J Cell Biol.* 1987 Jul;105(1):49-56.
17. Araya R, Liberona JL, Cárdenas JC, Riveros N, Estrada M, Powell JA, et al. Dihydropyridine receptors as voltage sensors for a depo- larization-evoked, IP3R-mediated, slow calcium signal in skeletal muscle cells. *J Gen Physiol.* 2003 Jan;121(1):3-16.
18. Zucchi R, Ronca-Testoni S. The sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ channel/ryanodine receptor: modulation by endogenous effectors, drugs and disease states. *Pharmacol Rev.* 1997 Mar;49(1):1-51.
19. Toyoshima C, Mizutani T. Crystal structure of the calcium pump with a bound ATP analogue. *Nature.* 2004 Jul 29;430(6999):529-35.
20. Echegaray M, Rivera MA. Role of creatine kinase isoenzymes on muscular and cardiorespiratory endurance: genetic and molecular evidence. *Sports Med.* 2001;31(13):919-34.
21. Garry DJ, Mammen PP. Molecular insights into the functional role of myoglobin. *Adv Exp Med Biol.* 2007;618:181-93.
22. Picard M, Hepple RT, Burrelle Y. Mitochondrial functional specialization in glycolytic and oxidative muscle fibers: tailoring the organelle for optimal function. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2012 Feb 15;302(4):C629-41.
23. Efstratiadis G, Voulgaridou A, Nikiforou D, Kyventidis A, Kourkouni E, Vergoulas G. Rhabdomyolysis updated. *Hippokratia.* 2007 Jul;11(3):129-37.
24. Maduell F, Navarro V, Cruz MC, Torregrosa E, Garcia D, Simon V, et al. Osteocalcin and myoglobin removal in on-line hemodiafiltration versus low- and high-flux hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 2002 Sep;40(3):582-9.
25. Ordway GA, Garry DJ. Myoglobin: an essential hemoprotein in striated muscle. *J Exp Biol.* 2004 Sep;207(Pt 20):3441-6.
26. Grange RW, Meeson A, Chin E, Lau KS, Stull JT, Shelton JM, et al. Functional and molecular adaptations in skeletal muscle of myoglobin-mutant mice. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2001 Nov;281(5):C1487-94.
27. Kanatous SB, Mammen PP. Regulation of myoglobin expression. *J Exp Biol.* 2010 Aug 15;213(Pt 16):2741-7.
28. Schenkman KA, Marble DR, Burns DH, Feigl EO. Myoglobin oxygen dissociation by multiwavelength spectroscopy. *J Appl Physiol (1985).* 1997 Jan;82(1):86-92.
29. Rizzuto R, Pinton P, Ferrari D, Chami M, Chami M, Szabadkai G, et al. Calcium and apoptosis: facts and hypotheses. *Oncogene.* 2003; 22: 8619-8627.

30. Lane R, Phillips M. Rhabdomyolysis. *BMJ*. 2003 Jul 19;327(7407):115-6.
31. Vanholder R, Sever MS, Ereğ E, Lameire N. Rhabdomyolysis. *J Am Soc Nephrol*. 2000 Aug;11(8):1553-61.
32. Vanholder R, Sever M, Ereğ E, Lameire N. Acute renal failure related to the crush syndrome: towards an era or seismonephrology? *Nephrol Dial Transplant*. 2000, 15:1517-1521.
33. Kantarci G, Vanholder R, Tuğlular S, Akin H, Koc M, Ozeenr C, et al. Acute renal failure due to crush syndrome during Marmara earth- quake. *Am J Kidney Dis* 2002, 40:682-689.
34. Zhang M. Rhabdomyolysis and its pathogenesis. *World J Emerg Med*. 2012; 3(1):11-15.
35. George M, Delgaudio A, Salhanick SD. Exertional rhabdomyolysis-when should we start worrying? Case reports and literature review. *Pediatr Emerg Care*. 2010 Nov;26(11):864-6.
36. Guis S, Mattei JP, Cozzone PJ, Bendahan D. Pathophysiology and clinical presentations of rhabdomyolysis. *Joint Bone Spine*. 2005 Oct;72(5):382-91.
37. Sharma N, Winpenny H, Heymann T. Exercise-induced rhabdomyolysis: even the fit may suffer. *Int J Clin Pract*. 1999 Sep;53(6):476-7.
38. Eckman DM, Nelson MT. Potassium ions as vasodilators: role of in- ward rectifier potassium channels. *Circ Res*. 2001 Feb 2;88(2):132-3.
39. Jain VV, Gupta OP, Jajoo SU, Khiangate B. Hypokalemia induced rhabdomyolysis. *Indian J Nephrol*. 2011 Jan;21(1):66.
40. Fischer CP. Interleukin-6 in acute exercise and training: what is the biological relevance? *Exerc Immunol Rev*. 2006;12:6-33.
41. Sugama K, Suzuki K, Yoshitani K, Shiraishi K, Kometani T. IL-17, neutrophil activation and muscle damage following endurance exer- cise. *Exerc Immunol Rev*. 2012;18:116-27.
42. Burke J, Seda G, Allen D, Knee TS. A case of severe exercise-in- duced rhabdomyolysis associated with a weight- loss dietary supple- ment. *Mil Med*. 2007 Jun;172(6):656-8.
43. Scroggie DA, Harris M, Sakai L. Rhabdomyolysis associated with nutritional supplement use. *J Clin Rheumatol*. 2000 Dec;6(6):328-32.
44. Anzalone ML, Green VS, Buja M, Sanchez LA, Harrykissoon RI, Eichner ER. Sick cell trait and fatal rhabdomyolysis in football training: a case study. *Med Sci Sports Exerc*. 2010 Jan;42(1):3-7.
45. Bertorini TE. Myoglobinuria, malignant hyperthermia, neuroleptic malignant syndrome and serotonin syndrome. *Neurol Clin*. 1997 Aug;15(3):649-71.
46. Litman RS, Rosenberg H. Malignant hyperthermia: update on susceptibility testing. *JAMA*. 2005 Jun 15;293(23):2918-24.
47. Rajapakse S, Abeynaike L, Wickramaratne T. Venlafaxine-associated serotonin syndrome causing severe rhabdomyolysis and acute renal failure in a patient with idiopathic Parkinson disease. *J Clin Psychopharmacol*. 2010 Oct;30(5):620-2.
48. Bonnor R, Siddiqui M, Ahuja TS. Rhabdomyolysis associated with near-drowning. *Am J Med Sci*. 1999;318(3):201.
49. Kaneoka H, Uesugi N, Moriguchi A, Hirose S, Takayanagi M, Yama- guchi S, et al. Carnitine palmitoyltransferase II deficiency due to a novel gene variant in a patient with rhabdomyolysis and ARF. *Am J Kidney Dis*. 2005 Mar;45(3):596-602.
50. Truica CI, Frankel SR. Acute rhabdomyolysis as a complication of cytarabine chemotherapy for acute myeloid leukemia: case report and review of literature. *Am J Hematol*. 2002 Aug;70(4):320-3.
51. Walker CP, Duddy MJ, Sagar G. Case report: rhabdomyolysis fol- lowing grand mal seizures presenting as a delayed and increasingly dense nephrogram. *Clin Radiol*. 1993 Feb;47(2):139-40.
52. Barrett SA, Mourani S, Villareal CA, Gonzales JM, Zimmerman JL. Rhabdomyolysis associated with status asthmaticus. *Crit Care Med*. 1993 Jan;21(1):151-3.
53. Kotbi N, Mahgoub N, Mokonogho J, Young R. Rhabdomyolysis associated with mania in late life. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2009 Dec;24(12):1478-9.

54. Melli G, Chaudhry V, Cornblath DR. Rhabdomyolysis: an evaluation of 475 hospitalized patients. *Medicine (Baltimore)*. 2005;84(6):377.
55. Richards JR. Rhabdomyolysis and drugs of abuse. *J Emerg Med*. 2000 Jul;19(1):51-6.
56. Haller RG, Knochel JP. Skeletal muscle disease in alcoholism. *Med Clin North Am* 1984;68:91–103.
57. Pariente EA, Nouel O, Bernuau J, Fraisse F, Degott C, Rueff B. Acute rhabdomyolysis in alcoholic patients. *Presse Med*. 1983 Feb 12;12(6):339-43.
58. Nolte KB. Rhabdomyolysis associated with cocaine abuse. *Hum Pathol*. 1991 Nov;22(11):1141-5.
59. Pagala M, Amaladevi B, Azad D, et al. Effect of cocaine on leakage of creatine kinase from isolated fast and slow muscles of rat. *Life Sci* 1993;52:751–6.
60. Brody SI, Wrenn KD, Wilber MW, et al. Predicting the severity of cocaine-associated rhabdomyolysis. *Ann Emerg Med* 1990;19: 1137–43.
61. Cappon GD, Morford LL, Vorhees CV. Ontogeny of methamphetamine-induced neurotoxicity and associated hyperthermic response. *Brain Res* 1997;103:155–62.
62. Morgan P, Beck JE. The legacy and the paradox: hidden contexts of methamphetamine use in the United States. In: Klee H, ed. *Amphetamine misuse: international perspectives on current trends*. Amsterdam: Harwood Publishers; 1997:135–62.
63. Scandling J, Spital A. Amphetamine-associated myoglobinuric renal failure. *South Med J*. 1982;75:237–40
64. Cogen FC, Rigg G, Simmons JL, Domino EF. Phencyclidine-associated acute rhabdomyolysis. *Ann Intern Med* 1978;88:210–2.
65. Chapman MJ, Carrie A. Mechanisms of statin-induced myopathy: a role for the ubiquitin-proteasome pathway?. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005 Dec;25(12):2441-4.
66. Maiguma T, Fujisaki K, Itoh Y, Makino K, Teshima D, Takahashi-Yanaga F, et al. Cell specific toxicity of fibrates in human embryonal rhabdomyosarcoma cells. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 2003 Mar;367(3):289-96
67. Jacob S, Jacob S, Williams C, Deeg M. Simvastatin, Fenofibrate, and Rhabdomyolysis. *Diabetes Care* 2005 May;28(5):1258.
68. Spiegel LR, Schrier PB, Shah HH. Severe recurrent rhabdomyolysis induced acute kidney injury in a HIV-infected patient on antiretroviral therapy. *Ren Fail*. 2013 Sep;35(8):1186-90.
69. Burger D, Stroes E, Reiss P. Drug interactions between statins and antiretroviral agents. *Curr Opin HIV AIDS*. 2008 May;3(3):247-51.
70. Salem C, Sakhri J, Fathallah N, Trimech B, Hmouda H, Kamel B. Colchicine-Induced Rhabdomyolysis and Possible Amiodarone Interaction-Colchicine-Induced Rhabdomyolysis. *Pharmacology & Pharmacy* 2010;1(2):39-41.
71. Saviuc P, Danel V. New syndromes in mushroom poisoning. *Toxicol Rev*. 2006;25(3):199-209.
72. Zornetta I, Caccin P, Fernandez J, Lomonte B, Gutierrez JM, Montecucco C. Envenomations by Bothrops and Crotalus Snakes Induce the Release of Mitochondrial Alarmins. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(2):e1526.
73. Kini RM. Excitement ahead: structure, function and mechanism of snake venom phospholipase A2 enzymes. *Toxicon*. 2003 Dec 15;42(8):827-40.
74. Akdur O, Can S, Afacan G. Rhabdomyolysis Secondary to Bee Sting. *Case Rep Emerg Med*. 2013;2013:258421.
75. Jain VV, Gupta OP, Jajoo su, Khiangate B. Hypokalemia induced rhabdomyolysis. *Indian J Nephrol*. 2011 Jan-Mar; 21(1): 66
76. Singhal PC, Kumar A, Desroches L, Gibbons N, Mattana J. Prevalence and predictors of rhabdomyolysis in patients with hypophosphatemia. *Am J Med*. 1992;92(5):458.
77. Wang LM, Tsai ST, Ho LT, Hu SC, Lee CH. Rhabdomyolysis in diabetic emergencies. *Diabetes Res Clin Pract*. 1994;26(3):209.
78. Kim HW, Choi JR, Jang SJ, Chang YS, Bang BK, Park CW. Recurrent rhabdomyolysis and myoglobinuric acute renal failure in a patient with polymyositis. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20(10):2255.

79. Shanmugam S, Seetharaman M. Viral rhabdomyolysis. *South Med J*. 2008 Dec;101(12):1271-2.
80. Blanco JR, Zabalza M, Salcedo J, Echeverría L, García A, Vallejo M. Rhabdomyolysis of infectious and noninfectious causes. *South Med J*. 2002;95(5):542.
81. Betrosian A, Thireos E, Kofinas G, Balla M, Papanikolaou M, Georgiadis G. Bacterial sepsis-induced rhabdomyolysis. *Intensive Care Med*. 1999 May;25(5):469-74.
82. Mishra SK, Pati SS, Mahanta KC, Mohanty S. Rhabdomyolysis in falciparum malaria--a series of twelve cases (five children and seven adults). *Trop Doct*. 2010 Apr;40(2):87-8.
83. Knochel JP. Mechanisms of rhabdomyolysis. *Curr Opin Rheumatol* 1993;5:725-31.
84. Vernon LP, Bell JD. Membrane structure, toxins and phospholipase A2 activity. *Pharmacol Ther* 1992;54:269-95.
85. Nigam S, Schewe T. Phospholipase A(2)s and lipid peroxidation. *Biochim Biophys Acta* 2000;1488:167-81.
86. Zager RA. Rhabdomyolysis and myohemoglobinuric acute renal failure. *Kidney Int* 1996;49:314-26.
87. Turrens JF, Beconi M, Barilla J, Chavez UB, McCord JM. Mitochondrial generation of oxygen radicals during reoxygenation of ischemic tissues. *Free Radic Res Commun* 1991;12-13:681-9.
88. Murphy RM. Calpains. Skeletal muscle function and exercise. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2010 Mar;37(3):385-91.
89. Zhang BT, Whitehead NP, Gervasio OL, Reardon TF, Vale M, Fatkin D, et al. Pathways of Ca²⁺ entry and cytoskeletal damage following eccentric contractions in mouse skeletal muscle. *J Appl Physiol* (1985). 2012 Jun;112(12):2077-86.
90. Duchen M. Mitochondria and calcium: from cell signalling to cell death. 2000 November. *The Journal of physiology*, 529,57-68.
91. Poels PJE, Gabreels FJM. Rhabdomyolysis: a review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg* 1993;95:175-92.
92. Brookes PS, Yoon Y, Robotham JL, Anders MW, Sheu SS. Calcium, ATP, and ROS: a mitochondrial love-hate triangle. *Am J Physiol Cell Physiol* 2004;287:C817-33.
93. Stark G. Functional consequences of oxidative membrane damage. *J Membr Biol* 2005;205:1-16.
94. DiMauro S, Tanji K, Bonilla E, Pallotti F, Schon EA. Mitochondrial abnormalities in muscle and other aging cells: classification, causes, and effects. *Muscle Nerve* 2002;26:597-607.
95. Warren JD, Blumberg PC, Thompson PD. Rhabdomyolysis: a review. *Muscle Nerve* 2002;25:332-47.
96. Peter ME. Programmed cell death: Apoptosis meets necrosis. *Nature* 2011;471, 310-312.
97. Le Bras M, Clement MV, Pervaiz S, Brenner C. Reactive oxygen species and the mitochondrial signaling pathway of cell death. *Histol Histopathol* 2005;20:205-19.
98. Basnayake K, Cockwell P, Hutchison CA. Rhabdomyolysis and acute kidney injury. *N Engl J Med*. 2009 Oct 1;361(14):1411-2; author reply 1412-3.
99. Holt SG, Moore KP. Pathogenesis and treatment of renal dysfunction in rhabdomyolysis. *Intensive Care Med* 2001;27:803-11.
100. Ward MM. Factors predictive of acute renal failure in rhabdomyolysis. *Arch Intern Med* 1988;148:1553-7.
101. Herráez J, Torracchi A, Antolí A, De la Fuente R, Santos M. Rhabdomyolysis. Estudio descriptivo de 449 pacientes. *Medicina Clínica* 2012;139(6):238-242.
102. Khan FY. Rhabdomyolysis: a review of the literature. *Neth J Med*. 2009 Oct;67(9):272-83.
103. Zager RA, Gamelin LM. Pathogenetic mechanisms in experimental hemoglobinuric acute renal failure. *The American journal of physiology* 1989;256(3):446-455.
104. Padmanabhan S, Graham L, Ferreri NR, Graham D, McBride M, Dominiczak AF. Uromodulin, an Emerging Novel Pathway for Blood Pressure Regulation and Hypertension. *Hypertension*. 2014 Nov;64(5):918-923.
105. Reeder BJ, Sharpe MA, Kay AD, Kerr M, Moore K, Wilson MT. Toxicity of myoglobin and haemoglobin: oxidative stress in patients with rhabdomyolysis and subarachnoid haemorrhage. *Biochem Soc Trans*. 2002 Aug;30(4):745-8.

106. Zager RA, Foerder CA. Effects of inorganic iron and myoglobin on in vitro proximal tubular lipid peroxidation and cytotoxicity. *J Clin Invest*. 1992 Mar;89(3):989-95
107. Holt S, Moore K. Pathogenesis of renal failure in rhabdomyolysis: The role of myoglobin. *Exp Nephrol* 8:72-76, 2000.
108. Gangopadhyay KK, Ryder RE. Nontraumatic rhabdomyolysis: an unusual complication of diabetic hyperosmolar nonketotic (HONK) state. *J R Soc Med*. 2006 Apr;99(4):200.
109. Singhal PC, Abramovici M, Venkatesan J. Rhabdomyolysis in the hyperosmolar state. *Am J Med* 1990;88:9-12.
110. Gabow PA, Kaehny WD, Kelleher SP. The spectrum of rhabdomyolysis. *Medicine* 1982;61:141-52.
111. Varughese G, Scarpello J. Non-traumatic rhabdomyolysis: the emerging role of CYP 3A4 in diabetes mellitus. *J R Soc Med*. Aug 2006; 99(8): 385-386.
112. Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol* 2006;97: S52-60.
113. González-Casanova JE, Pertuz Cruz SL, Chávez Vivas M, Rojas-Gómez DM. Influencia de disruptores endocrinos medioambientales sobre la adipogénesis. *AVFT – Arch Venez Farmacol Ter*. 2018;37(1):164-72.
114. Cano C, Bermúdez V, Sulbarán G, Morales R, Medina M, Amell A, et al. Influencia de la Edad y el Sexo en el Balance Oxidación/Antioxidación. *AVFT – Arch Venez Farmacol Ter*. 2001;20(1):63-68.
115. Obregón O, Gestne A, Lares M, Castro J, Stulin I, Martínez J, et al. Estatinas y factor de necrosis tumoral alfa. *Latinoam Hipertens*. 2010; 5(1): 6-10.
116. Sharma S, Nieman L. Cushing's Syndrome: All variants, detection, and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am*. Jun 2011; 40(2): 379-391.
117. Stewart PM. Tissue-specific Cushing's syndrome, 11beta-hydroxysteroid dehydrogenases and the redefinition of corticosteroid hormone action. *Eur J Endocrinol*. 2003 Sep;149(3):163-8.